Fosfomisin: Geçmişe Dönüş

Fosfomycin: Flashback

Gülşen Hazırolan
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Çok ilaca dirençli ("multi-drug resistant", MDR) ve yaygın ilaç dirençli ("extensively drug resistant", XDR) bakterilere bağlı infeksiyonların giderek artması ve tedavide kullanılabilecek antibiyotiklerin kısıtlı kalması önemli bir sorun haline gelmiştir. MDR ve XDR bakterilere etkili olabilecek yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde var olan eksiklikler, fosfomisin gibi eski antibiyotiklere geri dönüşe neden olmuştur. Fosfomisin 1969'da keşfedilen, Gram-negatif ve Gram-pozitif MDR ve XDR bakterilere karşı etkili olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Bu derlemede, fosfomisinin farmakolojik özellikleri, *in vitro* etkinliği, direnç mekanizmaları, diğer antibiyotiklerle kombinasyonları, klinik kullanımı ve yan etkileri ele alınmıştır.
Klimik Dergisi 2020; 33(3): 213-22.
Anahtar Sözcükler: Fosfomisin, çok ilaca direnç, yaygın ilaç direnci.

Abstract

In recent years, increasing numbers of multi-drug resistant (MDR) and extensively drug resistant (XDR) bacterial infections, and the limited availability of antibiotics that can be used to treat these infections have become an important problem. The lack of the development of new antibiotics that may be effective in MDR and XDR bacteria have led to the return of old antibiotics such as fosfomycin. Discovered in 1969, fosfomycin is a broad spectrum antibiotic effective against Gram-negative and Gram-positive MDR and XDR bacteria. In this review, pharmacological properties, *in vitro* activity, resistance mechanisms, combinations with other antibiotics, clinical use and adverse effects of fosfomycin were reviewed.
Klimik Dergisi 2020; 33(3): 213-22.
Key Words: Fosfomycin, multiple drug resistance, extensively drug resistance.

Giriş

Artan antibiyotik direnci ülkemizde ve tüm dünyada, sadece bugünü değil geleceği de ilgilendiren, önemli bir sağlık sorunudur (1). Çok ilaca dirençli ("multi-drug resistant", MDR) ve yaygın ilaç dirençli ("extensively drug resistant", XDR) bakterilere bağlı gelişen infeksiyonların sayısının giderek artması, bu infeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılmıştır (2). Antibiyotik direncinde en sık problem yaşadığımız bakteriler, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokok (VRE), penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*, MDR *Pseudomonas aeruginosa* ve MDR *Acinetobacter* spp., genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (ESBL) üreten, florokinolona dirençli ve karbapeneme dirençli *Enterobacterales* takımında bulunan patojenlerdir (3). Sefalosporinler, β-laktam-β-laktamaz inhibitör kombinasyonları, karbapenemler, sülfonamidler, florokinolonlar ve aminoglikozidler dahil olmak üzere birçok antibiyotik, geçmişte *Enterobacterales*'e karşı etkin olsa da günümüzde bu antibiyotiklere karşı gelişen direnç (ESBL, AmpC β-laktamaz ve karbapenemaz), *Enterobacterales* takımında bulunan bakterilerle gelişen hem toplum kökenli hem de hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde yetersiz kalmaktadır (4). Fosfomisin, 1969 yılında *Streptomyces* kültürlerinden elde edilen bir fosfonik asid derivesidir. Fosfomisin, birçok Avrupa ülkesinde ve ülkemizde uzun süredir çeşitli infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Food and Drug Administration (FDA), sadece komplike olmamış sistitlerin tedavisinde fosfomisinin oral formunun kullanılmasını uygun bulmaktadır (4,5). Fosfomisin, kadınlarda akut komplike olmayan idrar yolu infeksiyonu (İYİ) ve pyelonefrit tedavisinde Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) tara-

ORCID iD of the author: G.H. 0000-0003-4546-9729

Cite this article as: Hazırolan G. [Fosfomycin: Flashback]. *Klimik Derg.* 2020; 33(3): 213-22. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Gülşen Hazırolan, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, Türkiye
E-posta/E-mail: drgulsencetin@yahoo.com

(Geliş / Received: 3 Mayıs / May 2020; Kabul / Accepted: 28 Eylül / September 2020)
DOI: 10.5152/kd.2020.46

fından birinci basamak ajan olarak önerilince klinik kullanımı artmıştır (5). Oral fosfomisinin İYİ tedavisinde kullanımının yanı sıra son yıllarda özellikle MDR ve XDR bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde yaşanan problemlerden dolayı, bu bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde, fosfomisinin hem oral hem de İV formunun kullanımı, oldukça popüler olmuştur. Fosfomisinin *in vitro* düşük direnç oranları, farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) avantajları, *in vivo* aktivitesi ve klinik etkinliği, yüksek düzeyde tolere edilebilir ve güvenilir olması gibi önemli avantajları bulunmaktadır (4).

Bu derlemede fosfomisinin etki spektrumu ve direnç mekanizmaları, *in vitro* duyarlılık testleri, farmakinetik ve farmadinamik özellikleri ve MDR ve XDR patojenlerle gelişen infeksiyonların tedavisinde fosfomisin kullanımıyla elde edilen klinik yanıtlar tartışılmaktadır.

Etki Mekanizması ve Farmakokinetik/ Farmakodinamik Özellikleri

Fosfomisin ($C_3H_7O_4P$), orijinal adıyla "fosfonomisin", İspanya'da 1969 yılında *Streptomyces fradiae* türünün fermentasyon ürünlerinden türetilmiş, fosfoenolpirüvat (PEP) analoğu geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Mevcut antibiyotikler arasındaki 138 Da ağırlığıyla en küçük moleküler kütleye sahiptir. Suda çözünebilen güçlü bir polar moleküldür. Günümüzde fosfomisinin bir oral formu (trometamol/trometamin) ve bir İV formu (disodyum tuzu) ticari olarak kullanımdadır (6). Fosfomisin, bakteri hücre duvarı sentezinin erken bir aşamasını geri dönüşümsüz olarak engelleyen bakterisid bir antibiyotiktir. Peptidoglikan sentezini, β-laktamlar ve glikopeptidlerden daha erken bir basamakta inhibe eder. Bakterisid aktivitesini sitoplazmaya ulaşarak yapmaktadır. Fosfomisin, hedef hücreye girmek için iki transport sistemi kullanmaktadır. Birincisi, glukoz-6-fosfat tarafından indüklenen heksoz monofosfat taşıma sistemi (UhpT) iken, diğeri gliseraldehid-3-fosfat tarafından indüklenen L-α-gliserofosfat taşıma sistemi (GlpT)'dir. Fosfomisin sitoplazmaya ulaştığında, bir PEP analoğu olarak hareket eder ve MurA'nın 115. sistein rezidüsüne (UDP-GlcNAc enolpirüvil transferaz) bağlanır. Böylece, peptidoglikan sentezinden sorumlu ana enzim olan enolpirüvil transferazı inhibe eder. Sonuç olarak, peptidoglikan sentezinin ilk basamağında, UDP-GlcNAc ve PEP'ten, UDP-GlcNac-3-O-enolpirüvatın oluşmasını önleyerek bakteriyel hücre lizisine ve ölüme yol açar (7,8). Fosfomisinin bakterisid etkisinin yanı sıra, lenfosit, monosit ve nötrofilleri etkileyerek, TNF-α, interlökin ve lökotrienlerin seviyelerini değiştiren immünomodülatör rolleri de bulunmaktadır. T hücrelerinden IL-2, nötrofillerden LTB4 ve monositlerden IL-8 salınımını baskılar. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarda fosfomisinin akut inflamatuar sitokin yanıtına etki ettiği, TNF-α, IL-1β ve IL-6'yı modüle ettiği gösterilmiştir (9,10). Ayrıca solunum yolu ve idrar yolu epiteline bakteriyel yapışmayı da azaltmaktadır (8).

Fosfomisin düşük moleküler ağırlıklı, suda serbestçe çözünebilen, *in vivo* olarak plazma proteinlerine oldukça düşük oranda bağlanan ve ağırlıklı olarak ekstraselüler sıvılara yayılan bir moleküldür (yaklaşık 0.30 lt/kg vücut ağırlığı veya 18-27 lt kararlı durumdaki dağılım volümü). Fosfomisinin serum, böbrek, mesane duvarı, prostat, akciğer, kemik, beyin-omurilik sıvısı (BOS), apse sıvısı ve kalp kapaklarına iyi bir şekilde dağıldığı bilinmektedir (9). Ancak BOS'ta Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere fosfomisinin aktivitesi düşüktür (10). Pfausler ve arkadaşları (11), fosfomisine *in vitro* duyarlı saptanan bir bakteriyle gelişen ventrikülit tedavisinde günde üç kez 8 gr fosfomisin kullanımıyla BOS'ta yeterli antimikrobiyal seviyeye ulaşılabileceğini bildirmişlerdir. Fosfomisin trometamin oral biyoyararlanımı %30-37 oranındadır ve serum yarılanma ömrü ortalama 5.7 saattir. Fosfomisin İV 4-8 gr olarak uygulanmasından sonra ortalama 200-400 µg/ml'lik serum pik konsantrasyonuna ulaşır. Genellikle metabolize edilmeden idrarla atılır. Zayıf asidik ortamda daha kuvvetli antibakteriyel etki gösterir (pH 6.0). Fosfomisinin bu özelliği ve idrarla aktive bir molekül olarak atımı, İYİ tedavi ve profilaksisinde yaygın kullanımının sebeplerindendir (3,9,10). Yapılan faz 1 çalışmasında, 27 sağlıklı erişkine, İV 1 gr ve İV 8 gr fosfomisin uygulanmış ve fosfomisinin farmatokinetik parametreleri incelenmiştir. Çalışmaya dahil olan bireylerin ortalama yaşı 27 ve ortalama kreatinin klirensi 140 ml/dakikadır. 1 gr İV fosfomisin uygulanan bireylerde serum pik konsantrasyonu 44.3±7.6 µg/ml, eğri altındaki alan-sıfır zamandan ölçülebilir konsantrasyon son zamanı (AUC_{0-t}) 117±27.7 µg.saat/ml ve eliminasyon zamanı ($t_{1/2}$) 2.4±0.4 saat olarak tespit edilmiştir. 8 gr İV fosfomisin uygulanan bireylerde serum pik konsantrasyonu 370±61.9 µg/ml, AUC_{0-t} 1056±192 µg.saat/ml ve $t_{1/2}$ 2.8±0.6 saat olarak saptanmıştır. Bu veriler fosfomisinin doğrusal bir farmakokinetik sergilediğini ve fosfomisin doz artışının, AUC artışına karşılık geldiğini göstermektedir. Ayrıca çalışmacılar, 3 gr oral fosfomisinin farmakokinetiğini incelediklerinde de elde edilen plazma fosfomisin konsantrasyonunu İV 1 gr fosfomisinin plazma konsantrasyonunun ancak %53'ü seviyesinde olduğunu bildirmişlerdir. Oral fosfomisinin biyoyararlanımının zayıf olması, sistemik infeksiyonlarda ve ciddi infeksiyonlarda kullanımını kısıtlamaktadır (12). ZEUS çalışmasında ise İV 6 gr fosfomisinle yaklaşık AUC_{0-t}715 µg.saat/ml değeri elde edilmiştir (13).

Fosfomisinin FK/FD parametrelerinin mikroorganizmaya bağlı olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda Gram-negatif basillerde (*P. aeruginosa, Escherichia coli* ve *Proteus* spp.), fosfomisin aktivitesini en iyi öngören FK/FD parametresinin eğri altındaki alanın, minimum inhibitör konsantrasyona oranı (AUC/MİK) olduğu saptanırken, *S. aureus* ve *Enterococcus* spp.'de, fosfomisinin zamana bağlı (T>MİK) bir tutum sergilediği gösterilmiştir (3,4). Ayrıca, fosfomisinin *in vitro* olarak *E. coli* ve *Proteus mirabilis* izolatlarında uzun bir antibiyotik sonrası etkiye (PAE) (3.4-4.7 saat) sahip olduğu, *S. aureus* izolatlarında ise daha kısa bir PAE (0.5-1.4 saat)'ye sahip olduğu bildirilmiştir (14). Bu özellik, fosfomisin uygulama sıklığının daha az olmasına, ayrıca PAE'ye sahip olduğu bilinen diğer antibiyotiklerle kombine kullanımına olanak sağlamaktadır.

Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Fosfomisin için standard antimikrobiyal duyarlılık testi, dünyada yaygın kullanımdaki iki temel standard olan Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından yayımlanmıştır (15,16). Ülkemizde birçok klinik mikrobiyoloji laboratuvarı antimikrobiyal duyarlılık testlerinde EUCAST kılavuzunu kullanmaktadır. Fosfomisin duyarlılık testlerinde kullanımda olan iki temel standard arasında, fosfomisinin MİK ve inhibisyon zon çapının belirlendiği mikroorganizmalarda farklılık bulunmaktadır. Ayrıca aynı mikroor-

ganizma için belirlenen MİK ve inhibisyon zon çapı değerleri arasında da farklılıklar görülmektedir. Literatürdeki çalışmalar değerlendirilirken ve karşılaştırılırken çalışmalarda hangi kılavuzun kullanıldığı göz önünde tutulmalıdır (Tablo 1).

Fosfomisinin *in vitro* duyarlılığı, agar dilüsyon, "broth" dilüsyon, disk difüzyon ve gradyan testiyle saptanabilir. CLSI İYİ'den izole edilen *E. coli* ve *E. faecalis* izolatlarının antimikrobial duyarlılığının tespitinde agar dilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerini önermektedir. EUCAST fosfomisin için duyarlılık belirlemede altın standard yöntemi agar dilüsyon yöntemi olarak belirlemiştir. EUCAST disk difüzyon yöntemini sadece *E. coli* için önermektedir. *E. coli* dışında, *Enterobacterales* takımında bulunan diğer izolatlar için mutlaka MİK belirlenmelidir. Agar dilüsyon yöntemi, yalancı direnç oranlarını azaltmak için mutlaka 25 µg/ml glukoz-6-fosfat (UhpT yolağına girişi sağlar) eklenmiş Mueller-Hinton agarında yapılmalıdır (15,16). ESBL-pozitif *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında fosfomisinin antimikrobiyal etkinliğinin tespitinde agar dilüsyon, "broth" mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, *E. coli* izolatlarında yöntemler arası yüksek oranda uyum elde edilirken *K. pneumoniae* izolatlarında anlamlı oranda uyumsuzluklar saptanmıştır (17). MDR Gram-negatif bakterilerde fosfomisin duyarlılığının belirlenmesinde gradyan testi ve agar dilüsyon yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da, gradyan testinin fosfomisin duyarlılığını saptamada oldukça yetersiz bir yöntem olduğu tespit edilmiştir (18).

Gram-Pozitif Bakterilere Antimikrobiyal Etkinliği

Fosfomisin metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve MRSA izolatlarına geniş ölçüde aktivite gösterir. Genelde MSSA ve MRSA izolatlarında fosfomisin MİK değeri 1 µg/ml olarak saptanmaktadır. Koagülaz-negatif stafilokoklarda ise fosfomisin aktivitesi değişkendir (19). *Staphylococcus epidermidis* izolatlarında fosfomisin *in vitro* aktivite gösterirken ($MİK_{50}$ 4 µg/ml), *Staphylococcus saprophyticus* izolatlarında sınırlı bir aktivite göstermektedir ($MİK_{50}$ 64-128 µg/ml). Fosfomisin *Enterococcus faecalis* izolatlarında *in vitro* aktivite gösterir. VRE izolatlarının çoğunluğunda fosfomisin MİK değeri 32-64 µg/ml'dır (20). Streptokok izolatlarında ise, *S. pneumoniae, S. pyogenes* ve *S. agalactiae* için fosfomisin $MİK_{50}$ değeri 8-32 µg/ml'dır. Bazı streptokoklar, *Corynebacterium, Chlamydia* ve *Mycoplasma* izolatları, MurA hedef bölgesinin yokluğu veya azlığından dolayı fosfomisine dirençlidir (19-21). Gram-pozitif bakterilere *in vitro* fosfomisin aktivitesi için çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler Tablo 2'de sergilenmiştir.

Gram-Negatif Bakterilere Antimikrobiyal Etkinliği

İYİ'den izole edilen *E. coli* izolatları fosfomisine *in vitro* olarak %98-100 oranında duyarlıdır. Bu oran *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* izolatlarında sırasıyla %70-85 ve %80-97 şeklindedir (22-26). Özellikle de ESBL-pozitif *Enterobacterales* izolatlarında fosfomisinin aktivitesi çok iyi düzeydedir. ESBL-pozitif *E. coli* izolatlarında fosfomisin duyarlılığı %86-100 oranlarında bildirilmiştir. Bu oran nitrofurantoin, siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) için bildirilen oranlardan çok daha yüksektir (27). ESBL ve AmpC-pozitif *Enterobacterales* izolatlarında fosfomisinin $MİK_{50}$ değeri 0.5-32 µg/ml olarak rapor edilmiştir (3). Fosfomisinin *in vitro* aktivitesinin ve klinik etkinliğin değerlendirildiği 17 çalışmayı inceleyen bir derlemede, MDR *Enterobacterales* izolatlarında, 11 çalışmada %90 ve daha fazla oranda fosfomisine duyarlılık bildirilmiştir (28). Fosfomisin ESBL-pozitif ve MDR *E. coli* izolatlarının yanında, ESBL-pozitif ve KPC üreten *K. pneumoniae* izolatlarına da *in vitro* aktivite göstermektedir ($MİK_{50}$ 0.5-16 µg/ml) (29). Tigesiklin ve kolistine dirençli, KPC üreten *K. pneumoniae* izolatlarında %86-93 oranında fosfomisin duyarlılığı bildirilmiştir (29,30). Klinikte fosfomisinin diğer antimikrobiyallerle kombine kullanıldığı göz önünde tutulursa, KPC üreten *K. pneumoniae* izolatlarında, *in vitro* zamana karşı öldürme yöntemiyle fosfomisin ve meropenem arasında sinerji saptanmıştır (31). Kaase ve arkadaşları (32), farklı tip karbapenemaz enzimi (KPC, OXA-48,VIM, NDM) oluşturan

Tablo 1. Fosfomisin Minimum İnhibitör Konsantrasyon ve İnhibisyon Zon Çapı Sınır Değerleri (15,16)

Standard	Mikroorganizma	MİK (µg/ml)*			İnhibisyon Zon Çapı (mm)†		
EUCAST		**S**	**I**	**R**	**S**	**I**	**R**
	Enterobacterales						
	İntravenöz	≤32		>32	>24‡		<24‡
	Oral (komplike olmayan İYİ)	≤32		>32	>24‡		<24‡
	***Staphylococcus* spp.**						
	İntravenöz	≤32		>32	-		-
	Oral	-		-	-		-
CLSI							
	***Escherichia coli*§**	≤64	128	>256	>16	13-15	≤12
	***Enterococcus faecalis*§**	≤64	125	>256	>16	13-15	≤12

MİK: minimum inhibitör konsantrasyon, S: duyarlı, I: orta duyarlı, R: dirençli, İYİ: idrar yolu infeksiyonu.

*Dilüsyon yönteminde besiyerine 25 µg/ml glukoz-6-fosfat eklenmelidir.

†Disk 200 µg fosfomisin ve 50 µg glukoz-6-fosfat içermelidir.

‡İnhibisyon zon çapı sınır değerleri sadece *Escherichia coli* için kullanılabilir. İnhibisyon zon çapı içindeki üremeler göz ardı edilmelidir. *Enterobacterales* takımında bulunan diğer bakteriler için minimum inhibitör konsantrasyonu belirleyen bir yöntem kullanılmalıdır.

§CLSI fosfomisin sınır değerlerini sadece komplike olmayan idrar yolu infeksiyonu izolatlarında onaylamıştır.

Tablo 2. Gram-Pozitif Bakterilerde Fosfomisinin *In Vitro* Aktivitesi (Kümülatif Veri) (3)

		Fosfomisin		
Mikroorganizma	**Test Edilen İzolat Sayısı**	**MİK$_{50}$ (μg/ml)**	**MİK$_{90}$ (μg/ml)**	**MİK Aralığı (μg/ml)**
Enterococcus faecalis	1965	32-64	64	0.5-512
Enterococcus faecium	620	32-64	64-128	0.5-128
Enterococcus spp.	137	16-32	64	0.25->256
Staphylococcus aureus	2213	4	16	0.12-512
MSSA	103	4	4	0.5-16
MRSA	263	4	8-64	0.5-512
Staphylococcus epidermidis	896	8	128	0.5-256
Staphylococcus saprophyticus	309	64-128	256->512	2->512
Streptococcus pneumoniae	57	8	16	4-32
Streptococcus pyogenes	150	32	64	2-64
Streptococcus agalactiae	154	8-32	64	1-64

MİK: minimal inhibitör konsantrasyon, MSSA: metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: metisiline dirençli *S. aureus*.

Tablo 3. Gram-Negatif Bakterilerde Fosfomisinin *In Vitro* Aktivitesi (Kümülatif Veri) (3)

		Fosfomisin		
Mikroorganizma	**Test Edilen İzolat Sayısı**	**MİK$_{50}$ (μg/ml)**	**MİK$_{90}$ (μg/ml)**	**MİK Aralığı (μg/ml)**
Acinetobacter spp.	244	128	128-512	0.25-512
Citrobacter spp.	437	0.5-2	1-4	≤0.12-64
Enterobacter spp.	808	8-32	16-256	0.25->512
Escherichia coli	7735	0.5-4	1-16	0.25-512
ESBL-pozitif *E. coli*	296	2	4	≤1-512
AmpC-pozitif *E. coli*	135	2	4-16	≤1-512
Haemophilus influenzae	50	1	4	1-128
Klebsiella oxytoca	153	8	16-32	1-64
Klebsiella pneumoniae	284	4-16	16-128	≤2-512
Morganella morganii	59	128-256	512	8->512
Proteus mirabilis	1533	1-4	8-64	≤0.12->512
Providencia spp.	164	2-16	8-128	≤2-512
Pseudomonas aeruginosa	1450	32-64	64-128	2->512
Serratia marcescens	383	8	16-32	0.5-128
Shigella spp.	185	2	2	0.5-64
Stenotrophomonas maltophilia	151	64-128	128	16-512

MİK: minimal inhibitör konsantrasyon, ESBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamaz.

80 *Enterobacterales* izolatını %78 oranında (MİK ≤32 μg/ml) fosfomisine duyarlı olarak saptamışlardır. *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens* ve *Salmonella enterica* izolatları da genellikle fosfomisine duyarlıdır (20,26). *P. aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarında genellikle fosfomisin MİK değeri 64 μg/ml'dır (18,33). *A. baumannii* ve *Morganella morganii* izolatlarında fosfomisine oldukça yüksek MİK değerleri elde edilir ve *A. baumannii* izolatlarında genellikle fosfomisin kombinasyon tedavilerinde tercih edilmelidir (27,33). Fosfomisinin Gram-negatif bakterilere *in vitro* aktivitesi Tablo 3'te özetlenmiştir.

Direnç Mekanizması

Fosfomisine direnç, kromozomal veya plazmid aracılı olarak gelişebilmektir. Diğer bakterilere aktarılamayan kromozomal dirençli mutantların çoğunda, transport sistemlerindeki mutasyonlar nedeniyle direnç oluşmaktadır (34). Konjugasyon veya transformasyon yoluyla plazmidler diğer bakterilere aktarılabilmektedir. Fosfomisin direnci, fosfomisine geçirgenliğin azalması, antibiyotiğin hedef bölgesi olan MurA'daki modifikasyonlar ve enzimatik inaktivasyonla oluşmaktadır. Fosfomisine geçirgenliğin azalması kromozomal olarak gelişen direnç mekanizmasıdır. Kromozomal *glpT* ve *uhpT* genlerindeki mu-

tasyonlar sonucu direnç oluşmaktadır. Bu direnç *E. coli* ve *P. aeruginosa* izolatlarında tanımlanmıştır. *A. baumannii'*deki kromozomal direnç ise tetrasiklin ve kloramfenikol direncinden de sorumlu *abrp* genindeki mutasyonlarla olmaktadır (35). Fosfomisin direnciyle sonuçlanan başka bir kromozomal direnç mekanizması da, UDP-N-asetilglukozamin enolpirüvil transferaz enzimine (MurA) geri dönüşümsüz olarak bağlanarak enzimi etkisiz hale getiren antibiyotik hedefindeki modifikasyondur. *E. coli*'de *murA* (sistein 115) genindeki mutasyon, fosfomisine dirençle sonuçlanmaktadır (36).

Fosfomisin, bazı bakterilerdeki içsel direnç mekanizmaları nedeniyle de hedef substrat olma özelliğini kaybetmektedir. *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *Vibrio fischeri* ve *Borrelia burgdorferi* doğal olarak MurA'yı, sistein rezidüsü yerine aspartatla sunmaktadır. Bu nedenle fosfomisinle etkileşime girememekte ve içsel direnç oluşmaktadır (10,37-40). Klinik izolatlarda *murA* genindeki mutasyonlar nadir olarak gözlenmektedir. *E. coli*'nin *murA* sekansındaki mutasyonlar (Asp369→Asn ve Leu370→Ile) yakın zamanda klinik bir izolatta bildirilmiştir (38). Bazı mikroorganizmalarda (*P. aeruginosa* ve *Pseudomonas putida*) peptidoglikan sentezinde MurA'dan bağımsız alternatif metabolik yolların kullanılması, bu bakterilerde görülen düşük fosfomisin duyarlılığına sebep olmaktadır (41).

Enzimatik inaktivasyon direnç mekanizması, fosfomisinin epoksid halkasının enzimatik bölünmesiyle ya da fosfonat grubunun fosforilasyonuyla etkisizleştirilmesine dayanmaktadır. Kovalan modifikasyonlarla fosfomisini inaktive eden çeşitli enzimler (FomA, FomB, FosA, FosB, FosC, FosX) bulunmaktadır (34,42-44). *FosA* geninin aynı plazmid üzerinden diğer direnç genleri (bla_{CTX-M}, bla_{NDM}, bla_{KPC}, bla_{OXA}, bla_{CMY}, bla_{AmpC}, bla_{TEM}, bla_{SHV}, bla_{SFO-1}, *gyrA*, *parC*, *parE*, *sul1*, *sul2*, *strA*, *strB*, *aac*(*6'*)-*Ib*, *aadA5*, *aphA6*, *tetA*(A), *mphA*, *floR*, *dfrA7*, *rmtB* ve *merA)* ile eşzamanlı olarak aktarıldığı bildirilmiş ve bu izolatların (β-laktam, kinolon, aminoglikozid, makrolid, sülfonamid ve tetrasiklin) MDR ve XDR oldukları gözlenmiştir (10).

Mn^{+2} ve K^{+}'ye bağımlı glutatyon-S-transferazı (GST) kodlayan ilk *fosA*, 1980'de *S. marcescens*'te transpozon TN2921'de saptanmıştır. *fosA* geninin *fosA2*, *fosA3*, *fosA4*, *fosA5*, *fosA6*, *fosA7*, *fosA8* gibi çeşitli homolog genleri, *E. coli* izolatlarında ve karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* suşlarında saptanmıştır (34). *fosA2* dışındaki bütün *fos* genleri plazmid kaynaklıdır. Ayrıca transpozonlar, insersiyon dizileri ve integronlar gibi mobil elemanların, *Enterobacterales*'te plazmid aracılı *fos* genlerinin yayılımında önemli roller oynadığı gözlemlenmiştir (45). Kromozomal yerleşimli *fosA2,* ilk olarak Kanada'da çevresel örnekten izole edilen *Enterobacter cloacae* izolatında bildirilmiştir. Literatürde günümüze kadar başka bir *fosA2* bildirimi yapılmamıştır (46). Asya ülkelerinde ve son zamanlarda Avrupa'da klinik ve çevresel *E. coli* izolatları arasında yayılan en yaygın *fos* gen çeşidi *fosA3*'tür (47). Dünyanın birçok ülkesinde klinik örneklerden, evcil ve kümes hayvanlarından ve hayvan kaynaklı gıdalardan *fosA3* bildirimi yapılmıştır. *fosA3* taşıdığı ilk bildirilen klinik *E. coli* izolatı Japonya'da 2006'da tanımlanmıştır; ancak *fosA3* taşıyan ilk çevresel *E. coli* izolatı 2004 yılında Çin'deki domuzlarda tanımlanmıştır. Plazmidlerde bulunan *fosC2, fosA* ile %56 oranında aminoasid dizisi benzerliği paylaşmaktadır. *fosC2, fosA* gibi GST aktivitesi yoluyla fosfomisini değiştirmektedir. *fosC2*'nin sınıf 1 integronlarda farklı antibiyotik direnç genleriyle birlikte bulunabileceği gösterilmiştir. Ayrıca MDR izolatlarda plazmidlerde *fosC2* ve bla_{IMP-34}'ün beraber taşınabildiği saptanmıştır (48). Ülkemizde, Nigiz ve arkadaşları (49), idrar kültürlerinden izole ettikleri fosfomisine dirençli dokuz *K. pneumoniae* izolatında plazmid kaynaklı *fosA, fosA3* ve *fosC2* direnç genlerinin varlığını araştırmıştır. İki *K. pneumoniae* izolatında *fosA* direnç geni saptanmış, bunlardan bir izolatta *fosA* ve *fosA3* genleri birlikte bulunmuş, bu izolatın ayrıca bla_{CTX-M} geni taşıdığı da belirlenmiştir. İzolatların hiçbirinde *fosC2* geni bulunmamıştır (49).

FosX, Mn^{+2}'ye bağımlı hidrolazdır. FosX enzimleri *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum* ve *Brucella melitensis*'te bulunmaktadır (50). İlk FosB tipi enzim, 1990 yılında *S. epidermidis*'te gözlenmiştir (51). FosA ve FosX enzimleri Gram-negatif bakteriler tarafından üretilirken, FosB enzimleri, *Bacillus subtilis*, *B. anthracis, S. epidermidis* ve *S. aureus* gibi Gram-pozitif bakterilerde bulunmaktadır (52).

Ayrıca, fosfomisine heterodirenç de gözlenebilmektedir. *S. pneumoniae* izolatlarında fosfomisine heterodirenç saptanmıştır. Bu izolatların hepsinde MurA1 proteini mevcuttur. Heterodirenç mekanizmasında MurA proteinin varlığının yanı sıra farklı mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir (53). MDR *P. aeruginosa* ve MDR olmayan *P. aeruginosa* izolatlarında da fosfomisin heterodirenci tespit edilmiştir (54). Klinik izolatlarda fosfomisin direncinin moleküler mekanizmaları hakkında kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, klinik suşlarda fosfomisin direncinde yer alan moleküler mekanizmaların daha derinlemesine incelenmesi, gelecekte fosfomisinin infeksiyonların tedavisindeki etkinliğini artırabilir.

Diğer Antibiyotiklerle Etkileşimi

Son yıllarda özellikle MDR ve XDR izolatlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde yaşanan sıkıntılar fosfomisinin diğer antibiyotiklerle sinerjik aktivitesini tekrar gündeme getirmiştir. Zamana karşı öldürme deneyleri, "checkerboard" yöntemi, agar dilüsyon, "broth" mikrodilüsyon ve gradyan testi yöntemleriyle fosfomisinin diğer antibiyotiklerle sinerjik aktivitesi değerlendirilir. Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksleri (FİKİ) ve koloni sayısında azalma sinerjik aktivitenin belirlenmesinde kullanılır. Fosfomisinin *K. pneumoniae* izolatlarında diğer antibiyotiklerle sinerjik etki gösterebilmesinin, bu izolatlardaki dirence sebep olan enzimle ilişkili olduğu saptanmıştır. ESBL-pozitif *K. pneumoniae* izolatlarında fosfomisin, karbapenemler (%43-78 en yüksek oranda sinerji imipenemle), kolistin (%7), netilmisin (%43) ve tigesiklin (%21) ile farklı oranlarda sinerjik aktivite göstermiştir (55). Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında ise karbapenemlerle %70, kolistinle %36, netilmisinle %42 ve tigesiklinle %30 oranında sinerjik aktivite göstermiştir. KPC-2 üreten *K. pneumoniae* izolatlarında fosfomisinle meropenem %65, kolistinle %12 sinerjik aktivite gösterirken gentamisinle farksız etki göstermiştir (31). Benzer olarak VIM ve NDM üreten *K. pneumoniae* izolatlarında da fosfomisin-kolistin, fosfomisin-kolistin-meropenem kombinasyonları sinerjik etki göstermiştir (31). Bunun yanında OXA-48 üreten *K. pneumoniae* izolatlarında fosfomisin-kolistin kombinasyonu antagonist etki göstermiştir (56). ESBL-pozitif *E. coli* izolatlarında ise fosfomisinle karbapenemler, tigesiklin, kolistin ve aztreonam arasında sinerjik etki saptanmıştır (57). NDM-1 üreten *Enterobacterales* izolatlarında sinerjik aktivite fosfomisinle

kolistin arasında saptanırken, fosfomisinle tigesiklin arasında saptanmamıştır (58).

Nonfermentatif bakterilerde fosfomisinin çeşitli antibiyotiklerle sinerjik aktivitesi çoğunlukla *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında araştırılmıştır. OXA-23 üreten *A. baumannii* izolatlarında fosfomisinle kolistin arasında sinerji %12.5-50 oranlarında bildirilmiştir (59,60). Farklı bir çalışmada, *A. baumannii* izolatlarında fosfomisinle sulbaktam arasında sinerji %75 oranında saptanmıştır (59). Tüm ilaçlara dirençli *A. baumannii* izolatlarında fosfomisinin polimiksin B veya minosiklinle kombinasyonlarında anlamlı bir sonuç alınamamıştır (sinerjik aktivite %16, FİKİ %12) (61).

Karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında fosfomisinin diğer antibiyotiklerle sinerjik aktivitesinin değerlendirildiği *in vitro* çalışmalarda daha umut verici sonuçlar elde edilmektedir. Karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında fosfomisin, aminoglikozidler, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim ve siprofloksasinle sinerjik aktivite göstermiştir (62). Karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında fosfomisin-kolistin ve fosfomisin-karbapenem kombinasyonunda ise sırasıyla %12 ve %40 oranında sinerjik aktivite elde edilmiştir (63). MDR *P. aeruginosa* izolatlarında fosfomisin ve karbapenemler arasında sinerjik aktivite %50-70 oranlarında saptanırken, kolistin, tigesiklin ve netilmisin için bu oran <%15 olarak tespit edilmiştir (55). Ancak yapılan bazı çalışmalarda da fosfomisin-aminoglikozid ve fosfomisin-karbapenem kombinasyonlarında herhangi bir sinerjik etki saptanmamıştır (64).

Gram-pozitif bakterilerde fosfomisinin diğer antibiyotiklerle sinerjik aktivitesi özellikle MRSA ve VRE izolatlarında araştırılmıştır. MRSA izolatlarında fosfomisinle doripenem (%95), linezolid (%98), kinupristin-dalfopristin (%100), fusidik asid (%88) ve minosiklin (%87) arasında sinerjik aktivite tespit edilmiştir (10). *In vivo* biyofilm modellerinde fosfomisin-vankomisin ve fosfomisin-tigesiklin kombinasyonlarının MRSA izolatlarında sinerjik aktivitesi gösterilmiştir (65). Glikopeptid "intermediate" *S. aureus* izolatıyla oluşturulan peritonit modelinde fosfomisin-imipenem kombinasyonunun fosfomisin-vankomisin veya linezolid kombinasyonlarından çok daha etkili olduğu saptanmıştır (66). Metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE) izolatlarında ise fosfomisinle vankomisin arasında sinerjik aktivite saptanmamıştır (67). VRE izolatlarında da fosfomisinle daptomisin, teikoplanin ve amoksisilin arasında sinerjik aktivite bildirilmiştir (68). Biyofilm modelinde *E. faecalis* izolatlarında fosfomisin-teikoplanin (%44), fosfomisin-tigesiklin (%56) ve fosfomisin-rifampisin (%100) arasında sinerjik aktivite tespit edilirken bu oranlar *Enterococcus faecium* izolatlarında daha düşük oranlarda sırasıyla %10, %10 ve %40 olarak saptanmıştır (69).

In vitro sinerji çalışmaları her ne kadar klinikte kombinasyon tedavilerinin seçimine yol gösterici olsa da kombinasyon tedavisiyle tüm izolatlarda klinik başarı elde edilemeyeceğini de göstermektedir. Örneğin en sık araştırılan fosfomisin-kolistin, fosfomisin-karbapenem fosfomisin-aminoglikozid kombinasyonları karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında değişken oranlarda sinerjik aktivite göstermektedir. Hatta bazı çalışmalarda bu kombinasyonlarda antagonist etki bile saptanmıştır. Bu farklı fenotiplere, izolatlarda eşzamanlı olarak bulunabilecek eflüks pompası, hedef modifikasyonu veya aynı plazmidle aktarılan farklı direnç genlerinin varlığı sebep olabilir (70). *In vivo* sinerji saptanan kombinasyonlarla tedavi edilen hastalarda karşılaşılan klinik yanıtsızlıkla ilgili aydınlatılması gereken noktalar için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klinik Kullanımı

Oral fosfomisinin primer kullanım indikasyonu *E. coli* gibi Gram-negatif bakterilerin etken olduğu komplike olmayan İYİ'lerdir (9). Yapılan klinik çalışmaların çoğunluğunda, komplike olmayan İYİ'lerin tedavisinde kullanılan tek doz oral fosfomisinle elde edilen klinik yanıtın, florokinolon, SXT, nitrofurantoin, amoksisilin-klavulanat ve sefalosporinlerle 3-7 gün uygulanan oral tedaviyle elde edilen klinik yanıta oldukça benzer olduğu tespit edilmiştir (71). Amerika'da, retrospektif olarak yapılan bir kohort çalışmasında, üçüncü basamak bir hastanede yatan hastalarda, dört yıllık süreçte çoğunluğu *E. coli* ile gelişen İYİ'lerin tedavisinde oral fosfomisin kullanımıyla %89.9 oranında klinik başarı sağlanmış ve bu hastaların sadece %4.3'ünde yineleyen İYİ saptanmıştır (72). İspanya'da toplum kaynaklı ESBL-pozitif *E. coli* ile gelişen sistit olgularında, oral fosfomisin tedavisiyle elde edilen klinik yanıtın değerlendirildiği olgu-kontrol çalışmasında %93 oranında klinik yanıt elde edilmiştir (1). Komplike İYİ'lerde 3 gr oral fosfomisinin 2-3 günlük tedavisiyle elde edilebilecek klinik başarı fosfomisinin farmakokinetiğiyle ilişkilidir (4). Bu nedenle birden fazla dozda oral fosfomisin tedavisinin etkinliği ve güvenirliğiyle ilgili veri oldukça azdır. Çin'de, prospektif, açık etiketli bir çalışmada 1., 3. ve 5. gün, 3 gr oral fosfomisinle tedavi edilen komplike ve komplike olmayan alt İYİ'lerde elde edilen klinik ve mikrobiyolojik etkinlik değerlendirilmiştir. Akut komplike olmayan sistit, yineleyen alt İYİ ve komplike alt İYİ'de klinik başarı sırasıyla %95, %77 ve %63 oranında elde edilirken, mikrobiyolojik etkinlik sırasyla, %98, %94 ve %84 oranında saptanmıştır (73). MDR izolatlarla (ESBL ve KPC üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli*, *P. aeruginosa* ve VRE) gelişen komplike ve komplike olmayan İYİ'lerde ortalama 2.9 doz fosfomisinle %59 oranında mikrobiyolojik yanıt alınmıştır ve bu izolatlar %86 oranında *in vivo* olarak fosfomisine duyarlı saptanmıştır (74). Tümtürk ve arkadaşları (75), ESBL-pozitif *Enterobacterales* ile gelişen İYİ tedavisinde oral fosfomisinin etkinliğini araştırdıklarında tedavi sonrası %70.8 mikrobiyolojik yanıt ve %75 klinik yanıt elde etmişlerdir. Üriner operasyon/girişim, diabetes mellitus, malignite ve antibiyotik kullanım öyküsü varlığı fosfomisine mikrobiyolojik ve klinik yanıt oranlarını anlamlı bir şekilde değiştirmemiştir ($p>0.05$) (75). Şenol ve arkadaşları (76)'nın yaptığı çalışmada ise ESBL-pozitif *E. coli* izolatlarıyla gelişen komplike alt İYİ olgularının tedavisinde oral fosfomisin ve karbapenem tedavisi karşılaştırılmıştır ve tedavide her iki ilacın da mikrobiyolojik ve klinik başarısı benzer oranlarda bulunmuştur ($p<0.05$) (76). Gebelerde hormonal, anatomik ve fizyolojik değişikliklerden dolayı İYİ sık gözlenmektedir. Fosfomisin plasental bariyeri geçebilen bir ajan olmasına rağmen gebelerde güvenle kullanılabilir. Gebelikte, özel doz ayarlamasına gerek olmaksızın alt İYİ ve asemptomatik bakteriüri tedavisinde önerilen FDA kategori B'de yer alan bir antimikrobiyaldir (77). Gebelerde yapılan randomize bir çalışmada, komplike olmayan İYİ tedavisinde tek doz oral fosfomisinin, sefuroksim ve amoksisilin-klavulanat tedavisi kadar efektif olduğu tespit edilmiştir (78). Ayrıca yapılan çalışmalarda gebelerde oral fosfomisin profilaksisinin de yineleyen İYİ'lerde etkin olduğu bildirilmiştir (79).

Böbrek yetmezliği olan hastalada fosfomosinin farmakokinetiği etkilenmektedir (80). Çalışmalarda tek doz 3 gr fosfomisin trometamol tedavisinde, farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan üremik hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, fosfomisinin serum pik konsantrasyonu ve AUC değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (81). 1 gr İV fosfomisin disodyum tedavisinde fosfomisin serum düzeyinin ve eliminasyon zamanının böbrek yetmezliğinin derecesiyle ilgisi de gösterilmiştir (82). Dolayısıyla fosfomisin, kreatinin klirensi 10 ml/dakika'nın altında olan ciddi b*ö*brek yetmezliği bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (80). Fosfomisin ayrıca hemodiyalizle aktif bir şekilde elimine edilebilir. Bu nedenle böbrek yetmezliği nedeniyle düzenli venovenöz hemofiltrasyon uygulanan hastalarda fosfomisinin doz ayarlamasına gerek görülmemektedir. Otomatize periton diyalizli hastalarda İV ve intraperitoneal fosfomisin tedavisinde, fosfomisinin farmakokinetik özelliklerini inceleyen bir çalışmada da, intraperitonel uygulamayla iyi sistemik yayılım gözlenirken, İV uygulamada kısıtlı peritonel penetrasyon elde edilmiştir (83).

Fosfomisin kullanımında karaciğerde yan etki olarak asemptomatik ve hafif karaciğer enzim anormallikleri bildirilmiştir. İV fosfomisin tedavisi alan hastalarda karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi gerekebilir. Fosfomisinin, karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanılmasında sakınca olmadığı ifade edilmiştir (10).

İV fosfomisin kullanımı 21. yüzyılda tekrar gündeme gelmiştir. Özellikle ciddi infeksiyonlarda İV fosfomisin günde 3-4 defa, 2-24 gr dozunda genellikle de diğer antibiyotiklerle kombine edilerek uygulanmaktadır (10). İV fosfomisin kullanılmış klinik çalışmaların değerlendirilmesi ve meta-analizde, 128 çalışmada yer alan 5527 hastada sepsis, İYİ, solunum yolu infeksiyonu, santral sinir sistemi infeksiyonu tedavisinde İV fosfomisin kullanılmıştır. Özellikle 1990 yılından sonra yapılan çalışmalarda genellikle MDR infeksiyonlar için İV fosfomisin kombinasyon tedavisi (β-laktam veya aminoglikozidlerle) şeklinde kullanılmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalarda İV fosfomisin ve diğer antibiyotikler arasında klinik veya mikrobiyolojik etkinlik farklılığı (OR 1.44, %95 CI 0.96-2.15) saptanmamıştır. İV fosfomisin monoterapisi sırasında direnç gelişme riski %3.4 olarak saptanmıştır; ayrıca tedaviye bağlı yan etkiler tedavinin bırakılmasını gerektirmeyecek düzeyde hafif olarak saptanmıştır (69). KPC üreten *K. pneumoniae* izolatlarıyla gelişen nozokomiyal infeksiyonlarda İV fosfomisin (2-4 gr, 4×1) tedavisiyle kinik başarı elde edilmiştir (84). *In vitro* XDR ve tüm ilaçlara dirençli ancak fosfomisine duyarlı izolatlarla (*K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*) infekte ve İV fosfomisinle tedavi edilmiş 48 yoğun bakım ünitesi hastasını içeren prospektif, gözlemsel çalışmada, bakteriyemi ve ventilatörle ilişkili pnömoni tanılı hastalar, kolistin veya tigesiklinle kombine edilen İV fosfomisinle tedavi edilmiş, %54 oranında klinik başarı, %56 oranında mikrobiyolojik yanıt elde edilmiştir. Tedavi sırasında üç olguda fosfomisine direnç gelişmiştir (85). MRSA izolatlarıyla gelişen ve başlanan vankomisin ve/veya daptomisin tedavisine klinik yanıt alınamayan bakteriyemi ve endokardit olgularına İV fosfomisin (2 gr, 4×1) imipenemle birlikte ortalama 28 gün uygulanmış, hastaların tümünde ilk 72 saatte kan kültürü negatifliği elde edilmiş ve klinik başarı sağlanmıştır (86). İspanya'da çok merkezli, açık etiketli randomize bir çalışmada, MRSA bakteriyemisi tedavisinde, daptomisin monoterapisiyle daptomisin-fosfomisin (fosfomisin 2 gr, 4×1) kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Tedavinin yedinci gününde kombinasyon tedavisiyle %93.2, monoterapiyle %76.5 oranında klinik başarı elde edilmiştir (87). Hastanede yatan erişkin hastalarda gelişen komplike İYİ ve akut pyelonefrit tedavisinde, İV fosfomisin (ZTI-01) ile İV piperasilin-tazobaktamın etkinliği, güvenirliği, toleransı ve farmatokinetiği, 16 farklı ülkeyi kapsayan çok merkezli randomize, çift kör, faz 2/3 çalışmasında değerlendirilmiştir. İV ZTI-01 tedavisi, İV piperasilin-tazobaktamla karşılaştırıldığında tedavide genel başarı oranı ZTI-01 için %64.7, piperasilin-tazobaktam için ise %54.5 oranında tespit edilmiştir. İV ZTI-01, hipokalemi ve serum aminotransferazlarında geçici yükselme gibi hafif yan etkilere sahip, iyi tolere edilen bir antimikrobiyal olarak saptanmıştır. Araştırmacılar İV ZTI-01'nin Gram-negatif mikroorganizmalarla gelişen komplike İYİ ve akut pyelonefrit tedavisinde yeni bir alternatif olduğunu vurgulamıştır (13).

Daha önce de belirtildiği gibi, fosfomisin ekstraselüler sıvılara hızlı ve yoğun olarak dağılır. İV fosfomisin serum, yumuşak doku, akciğer, kemik, BOS, apse sıvısı ve endokardiyal dokuda klinik olarak anlamlı konsantrasyona ulaşır. İV fosfomisin tedavisinden sonra en yüksek pik konsantrasyonlarına serum ve idrarda ulaşılır. Ancak serum konsantrasyonunun %50-60'ı akciğerde, %50'si kemikte, %20-50'si BOS'ta, %75'i yumuşak dokularda elde edilir (3). İV 8 gr fosfosmisin uygulamasından yaklaşık iki saat sonrasında, fosfomisin BOS'ta terapötik konsantrasyona ulaşır. *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Neisseria meningitidis*, *S. aureus* ve penisiline duyarlılığı azalmış (MİK, >0.1 µg/ml) *S. pneumoniae* izolatlarıyla gelişen menenjit olgularında İV fosfomisinle aminoglikozid veya sefotaksim kombinasyonları yapılarak klinik başarı sağlanmıştır (88). Fosfomisin kemik dokusuna iyi penetre olmaktadır. Osteomyelit ve septik artrit tedavisinde de İV fosfomisinin kombinasyon tedavileriyle klinik yanıt alınan olgular bulunmaktadır. İV 5-10 gr fosfomisin tedavisiyle kemik ve interstisyel sıvıda fosfomisin sırasıyla 117–119 µg/ml ve 368–451 µg/ml konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Stafilokok osteomyeliti olgularında İV fosfomisin tedavisi önerilmektedir (3,89).

İV fosfomisin primer olarak MRSA, MRSE, VRE, MDR *Enterobacterales* ve MDR *P. aeruginosa* izolatlarıyla gelişen infeksiyonların tedavisinde diğer antibiyotiklerle (β-laktamlar, karbapenemler, florokinolonlar, aminoglikozidler ve glikopeptidler) kombine edilerek kullanılabilen bir antibiyotiktir. Ayrıca fosfomisini diğer antibiyotiklerle kombine ederek tedavide kullanmak, yıllar içinde fosfomisine direnç gelişimini de azaltacaktır (3).

Toksisite ve Yan Etkiler

Oral ve İV fosfomisin kolay tolere edilir ve yan etkileri oldukça düşük oranda gözlenir. İshal (%10), bulantı (%5), karın ağrısı (%2) ve dispepsi (%1-2) gibi hafif, geçici, kendi kendini sınırlayan gastrointestinal semptomlar oral fosfomisin tedavisinde en sık gözlenen yan etkilerdir (90). Diğer yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, sırt ağrısı, halsizlik, vaginit, rinit ve farenjittir. Laboratuvar bulgularında eozinofil sayısı artışı, lökosit ve trombosit sayısı değişiklikleri, hematokrit ve hemoglobin azalmasının yanı sıra bilirübin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve alkalen fosfataz artışı gibi genellikle geçici ve klinik anlamı olmayan değişiklikler gözlenebilir (9). Fosfo-

misin nefrotoksik değildir, hatta yapılan hayvan çalışmalarda aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisiteyi önleyici etkinliği gösterilmiştir (91). Oral fosfomisinin uzun süreli kullanımı fungal veya bakteriyel süperinfeksiyonların gelişmesine neden olabilir (92). Ancak oral fosfomisin tedavisine bağlı gözlenen yan etkiler, genellikle tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek düzeyde değildir.

İV fosfomisin disodyum uygulamasına bağlı en sık yan etki, yüksek sodyum alımıdır, ki bu kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım için bir kısıtlama getirmektedir. 1 gr İV fosfomisin, 0.33 gr (14.4 mEq) sodyum alımına neden olur. Alerjik reaksiyonlar, bulantı, nötropeni, hipereozinofili ve lokal flebit nadir görülen yan etkilerdir (93,94). Florent ve arkadaşları (95), 72 hastaya uygulanan İV fosfomisin tedavisi sonrası gelişen yan etkileri, en başta hipokalemi (%26) ve ardından injeksiyon bölgesinde reaksiyon (%4), kalp yetmezliği veya hipertansiyon (%3) olarak bildirmişlerdir (95). İV fosfomisin tedavisinde de görülebilen yan etkiler genellikle hafif, tolere edilebilir ve geçicidir.

Sonuç

Fosfomisin, β-laktam antibiyotiklerden farklı bir mekanizmayla hücre duvarı sentezini inhibe eden bakterisid bir antibiyotiktir. Son yıllarda, ESBL üreten *E. coli* ve KPC üreten *K. pneumoniae*, MDR ve XDR Gram-negatif bakteriler ve Gram-pozitif bakterileri içeren geniş etki spektrumu nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Komplike olmayan İYİ için klinik etkinliği çok yüksektir. İnvazif infeksiyonların tedavisinde hem tek başına kullanımı hem de çeşitli antibiyotiklerle kombine tedavi şeklinde kullanımıyla ilgili klinik veriler son yılarda ortaya çıkmaya başlamıştır ve umut vericidir. İnvazif MRSA infeksiyonlarında tedavide fosfomisin kombinasyonlarının kullanımı da umut verici görünen başka bir uygulamadır. Literatürde bildirilen *in vitro* ve *in vivo* fosfomisin direnci, özellikle aktarılabilen direnç mekanizmalarının da varlığı nedeniyle yakından izlem gerektirmektedir. Genel olarak fosfomisin, MDR ve XDR izolatlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek güvenli bir antibiyotiktir.

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, *et al.* Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. *Arch Intern Med*. 2008; 168(17): 1897-902. [Crossref]
2. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2017; 129(2): 242-58. [Crossref]
3. Zhanel GG, Zhanel MA Karlowsky JA. Intravenous fosfomycin: An assessment of its potential for use in the treatment of systemic infections in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2018; 2018: 8912039. [Crossref]
4. Sastry S, Doi Y. Fosfomycin: Resurgence of an old companion. *J Infect Chemother.* 2016; 22(5): 273-80. [Crossref]
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5): e103–20. [Crossref]
6. Silver LL. Fosfomycin: Mechanism and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7(2): a025262. [Crossref]
7. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: An old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29(2): 127-42. [Crossref]
8. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Ann N Y Acad Sci.* 1974; 235(0): 364-86. [Crossref]
9. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis.* 2011; 15(11): e732-9. [Crossref]
10. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29(2): 321-47. [Crossref]
11. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(5): 848-52. [Crossref]
12. Wenzler E, Ellis-Grosse EJ, Rodvold KA. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single-dose intravenous (ZTI-01) and oral fosfomycin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(9): e00775-17. [Crossref]
13. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, *et al.* Fosfomycin for injection (ZTI-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2019; 69(12): 2045-56. [Crossref]
14. Hashemian SMR, Farhadi Z, Farhadi T. Fosfomycin: The characteristics, activity, and use in critical care. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15: 525-30. [Crossref]
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 27th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA CLSI, 2017.
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, valid from 2020-01-01 [İnternet]. Basel, Switzerland: EUCAST [erişim 15 Mart 2020]. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
17. de Cueto M, López L, Hernández JR, Morillo C, Pascual A. In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: comparison of susceptibility testing procedures. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(1): 368-70. [Crossref]
18. Perdigão-Neto LV, Oliveira MS, Rizek CF, Carrilho CM, Costa SF, Levin AS. Susceptibility of multiresistant gram-negative bacteria to fosfomycin and performance of different susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(3): 1763-7. [Crossref]
19. Barry AL, Fuchs PC. In vitro susceptibility testing procedures for fosfomycin tromethamine. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35(6): 1235-8. [Crossref]
20. Barry AL, Brown SD. Antibacterial spectrum of fosfomycin trometamol. *J Antimicrob Chemother*. 1995; 35(1): 228-30. [Crossref]
21. Flamm RK, Rhomberg PR, Watters AA, Sweeney K, Ellis-Grosse EJ, Shortridge D. Activity of fosfomycin when tested against US contemporary bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; 93(2): 143-6. [Crossref]
22. Demir T, Buyukguclu T. Evaluation of the in vitro activity of fosfomycin tromethamine against Gram-negative bacterial strains recovered from community- and hospital-acquired urinary tract infections in Turkey. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(11): e966-70. [Crossref]
23. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 2008; 54(5): 1164–75. [Crossref]
24. Biondo CM, Rocha JL, Tuon FF. Fosfomycin in vitro resistance of Escherichia coli from the community. *Braz J Infect Dis.* 2011; 15(1): 96. [Crossref]
25. Karlowsky JA, Denisuik AJ, Lagacé-Wiens PR, *et al.* In vitro activity of fosfomycin against Escherichia coli isolated from patients with urinary tract infections in Canada as part of the CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(2): 1252-6. [Crossref]

26. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, *et al.* Antimicrobial susceptibility of clinical Escherichia coli isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioter*. 2007; 20(1): 68-76.
27. Liu HY, Lin HC, Lin YC, Yu SH, Wu WH, Lee YJ. Antimicrobial susceptibilities of urinary extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae to fosfomycin and nitrofurantoin in a teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011; 44(5): 364-8. [Crossref]
28. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(1): 43-50. [Crossref]
29. Endimiani A, Patel G, Hujer KM, *et al.* In vitro activity of fosfomycin against blaKPC-containing Klebsiella pneumoniae isolates, including those nonsusceptible to tigecycline and/or colistin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1): 526-9. [Crossref]
30. Alexander BT, Marschall J, Tibbetts RJ, Neuner EA, Dunne WM Jr, Ritchie DJ. Treatment and clinical outcomes of urinary tract infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae in a retrospective cohort. *Clin Ther*. 2012; 34(6): 1314–23. [Crossref]
31. Souli M, Galani I, Boukovalas S, *et al.* In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomycin against KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(5): 2395–7. [Crossref]
32. Kaase M, Szabados F, Anders A, Gatermann SG. Fosfomycin susceptibility in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from Germany. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(6): 1893-7. [Crossref]
33. Hirsch EB, Raux BR, Zucchi PC, *et al.* Activity of fosfomycin and comparison of several susceptibility testing methods against contemporary urine isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46(6): 642-7. [Crossref]
34. Suárez JE, Mendoza MC. Plasmid-encoded fosfomycin resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35(5): 791-5. [Crossref]
35. Díez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. *Rev Esp Quimioter*. 2019; 32(Suppl. 1): 8-18.
36. Kim DH, Lees WJ, Kempsell KE, Lane WS, Duncan K, Walsh CT. Characterization of a Cys115 to Asp substitution in the Escherichia coli cell wall biosynthetic enzyme UDP-GlcNAc enolpyruvyl transferase (MurA) that confers resistance to inactivation by the antibiotic fosfomycin. *Biochemistry*. 1996; 35(15): 4923-8. [Crossref]
37. De Smet KAL, Kempsell KE, Gallagher A, Duncan K, Young DB. Alteration of a single amino acid residue reverses fosfomycin resistance of recombinant MurA from Mycobacterium tuberculosis. *Microbiology (Reading)*. 1999; 145(Pt. 11): 3177-84. [Crossref]
38. Jiang S, Gilpin ME, Attia M, Ting YL, Berti PJ. Lyme disease enolpyruvyl-UDP-GlcNAc synthase: fosfomycin-resistant MurA from Borrelia burgdorferi, a fosfomycin-sensitive mutant, and the catalytic role of the active site Asp. *Biochemistry*. 2011; 50(12): 2205-12. [Crossref]
39. McCoy AJ, Sandlin RC, Maurelli AT. In vitro and in vivo functional activity of Chlamydia MurA, a UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase involved in peptidoglycan synthesis and fosfomycin resistance. *J Bacteriol*. 2003; 185(4): 1218-28. [Crossref]
40. Takahata S, Ida T, Hiraishi T, *et al.* Molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of Escherichia coli. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35(4): 333-7. [Crossref]
41. Gisin J, Schneider A, Nägele B, Borisova M, Mayer C. A cell wall recycling shortcut that bypasses peptidoglycan de novo biosynthesis. *Nat Chem Biol*. 2013; 9(8): 491-3. [Crossref]
42. Woodyer RD, Shao Z, Thomas PM, *et al.* Heterologous production of fosfomycin and identification of the minimal biosynthetic gene cluster. *Chem Biol*. 2006; 13(11): 1171-82. [Crossref]
43. Bernat BA, Laughlin LT, Armstrong RN. Fosfomycin resistance protein (FosA) is a manganese metalloglutathione transferase related to glyoxalase I and the extradiol dioxygenases. *Biochemistry*. 1997; 36(11): 3050-5. [Crossref]
44. Fillgrove KL, Pakhomova S, Newcomer ME, Armstrong RN. Mechanistic diversity of fosfomycin resistance in pathogenic microorganisms. *J Am Chem Soc*. 2003; 125(51): 15730-1. [Crossref]
45. Sato N, Kawamura K, Nakane K, Wachino J, Arakawa Y. First detection of fosfomycin resistance gene fosA3 in CTX-M-producing Escherichia coli isolates from healthy individuals in Japan. *Microb Drug Resist*. 2013; 19(6): 477-82. [Crossref]
46. Xu H, Miao V, Kwong W, Xia R, Davies J. Identification of a novel fosfomycin resistance gene (fosA2) in Enterobacter cloacae from the Salmon River, Canada. *Lett Appl Microbiol*. 2011; 52(4): 427-9. [Crossref]
47. Lee SY, Park YJ, Yu JK, *et al.* Prevalence of acquired fosfomycin resistance among extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae clinical isolates in Korea and IS26-composite transposon surrounding fosA3. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(12): 2843-7. [Crossref]
48. Wachino J, Yamane K, Suzuki S, Kimura K, Arakawa Y. Prevalence of fosfomycin resistance among CTX-M-producing Escherichia coli clinical isolates in Japan and identification of novel plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(7): 3061-4. [Crossref]
49. Nigiz Ş, Hazırolan G, Gür D. Yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen Klebsiella spp., Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii izolatlarının piperasilin/tazobaktam duyarlılığının sıvı mikrodilüsyon ve otomatize sistem ile karşılaştırılması [Abstract]. *In: V. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi* (28 Ekim-1 Kasım 2019, İzmir) *Kitabı*. 2019: P32.
50. Yang TY, Lu PL, Tseng SP. Update on fosfomycin-modified genes in Enterobacteriaceae. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019; 52(1): 9-21. [Crossref]
51. Zilhao R, Courvalin P. Nucleotide sequence of the fosB gene conferring fosfomycin resistance in Staphylococcus epidermidis. *FEMS Microbiol Lett*. 1990; 56(3): 267-72. [Crossref]
52. Thompson MK, Keithly ME, Goodman MC, *et al.* Structure and function of the genomically encoded fosfomycin resistance enzyme, FosB, from Staphylococcus aureus. *Biochemistry*. 2014; 53(4): 755-65. [Crossref]
53. Engel H, Gutiérrez-Fernández J, Flückiger C, *et al.* Heteroresistance to fosfomycin is predominant in Streptococcus pneumoniae and depends on the murA1 gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(6): 2801-8. [Crossref]
54. Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(11): 3042-50. [Crossref]
55. Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, and Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(5): 695-701. [Crossref]
56. Evren E, Azap OK, Çolakoğlu Ş, Arslan H. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive Klebsiella pneumoniae strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 76(3): 335-8. [Crossref]
57. Lefort A, Chau F, Lepeule R, *et al.* Activity of fosfomycin alone or combined with cefoxitin in vitro and in vivo in a murine model of urinary tract infection due to Escherichia coli harbouring CTX-M-15-type extended-spectrum β-lactamase. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43(4): 366-9. [Crossref]
58. Berçot B, Poirel L, Dortet L, Nordmann P. In vitro evaluation of antibiotic synergy for NDM-1-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(10): 2295-7. [Crossref]
59. Santimaleeworagun W, Wongpoowarak P, Chayakul P, Pattharachayakul S, Tansakul P, Garey KW. In vitro activity of colistin or sulbactam in combination with fosfomycin or imipenem against clinical isolates of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii producing OXA-23 carbapenemases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011; 42(4): 890-900.

60. Wei W, Yang H, Liu Y, Ye Y, Li J. In vitro synergy of colistin combinations against extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii producing OXA-23 carbapenemase. *J Chemother*. 2016; 28(3): 159-63. [Crossref]
61. Zhang Y, Chen F, Sun E, Ma R, Qu C, Ma L. In vitro antibacterial activity of combinations of fosfomycin, minocycline and polymyxin B on pan-drug-resistant Acinetobacter baumannii. *Exp Ther Med*. 2013; 5(6): 1737-9. [Crossref]
62. Santos DA, Nascimento MM, Vitali LH, Martinez R. In vitro activity of antimicrobial combinations against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013; 46(3): 299-303. [Crossref]
63. Kunakonvichaya B, Thirapanmethee K, Khuntayaporn P, Montakantikul P, Chomnawang MT. Synergistic effects of fosfomycin and carbapenems against carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 45(5): 556–7. [Crossref]
64. Lingscheid T, Tobudic S, Poeppl W, Mitteregger D, Burgmann H. In vitro activity of doripenem plus fosfomycin against drugresistant clinical blood isolates. *Pharmacology*. 2013. 91(3-4): 214-8. [Crossref]
65. Lingscheid T, Poeppl W, Bernitzky D, *et al.* Daptomycin plus fosfomycin, a synergistic combination in experimental implant-associated osteomyelitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(2): 859-63. [Crossref]
66. Pachón-Ibáñez ME, Ribes S, Domínguez MA, *et al.* Efficacy of fosfomycin and its combination with linezolid, vancomycin and imipenem in an experimental peritonitis model caused by a Staphylococcus aureus strain with reduced susceptibility to vancomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30(1): 89-95. [Crossref]
67. Liu LG, Zhu YL, Hu LF, Cheng J, Ye Y, Li JB. Comparative study of the mutant prevention concentrations of vancomycin alone and in combination with levofloxacin, rifampicin and fosfomycin against methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis. *J Antibiot (Tokyo)*. 2013; 66(12): 709-12. [Crossref]
68. Tang HJ, Chen CC, Zhang CC, *et al.* In vitro efficacy of fosfomycin-based combinations against clinical vancomycin-resistant Enterococcus isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 77(3): 254-7. [Crossref]
69. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23(6): 363-72. [Crossref]
70. MacLeod DL, Velayudhan J, Kenney TF, *et al.* Fosfomycin enhances the active transport of tobramycin in Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(3): 1529-38. [Crossref]
71. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, *et al.* Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(9): 1862-77. [Crossref]
72. Sastry S, Clarke LG, Alrowais H, Querry AM, Shutt KA, Doi Y. Clinical appraisal of fosfomycin in the era of antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(12): 7355-61. [Crossref]
73. Qiao LD, Zheng B, Chen S, *et al.* Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: An uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open*. 2013; 3(12): e004157. [Crossref]
74. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(11): 5744–8. [Crossref]
75. Tumturk A, Tonyali S, Tezer Tekce AY, Isikay L, Cime H. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae-related urinary tract infections. *J Infect Dev Ctries*. 2019: 13(1): 73-6. [Crossref]
76. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, *et al.* Carbapenem versus fosfomycin tromethanol in the treatment of extended-spectrum betalactamase-producing Escherichia coli-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother*. 2010; 22(5): 355-7. [Crossref]
77. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: A review. *Infection*. 1992; 20(Suppl. 4): 313-6. [Crossref]
78. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, *et al.* Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimesterof pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007; 18(5): 525-9. [Crossref]
79. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2005; 55(7): 420-7. [Crossref]
80. Baylan O. Fosfomisin: dünü, bugünü ve geleceği. *Mikrobiyol Bül*. 2010; 44(2): 311-21.
81. Fillastre JP, Leroy A, Josse S, Moulin B. Etude pharmacocinétique du trométamol-fosfomycine chez les malades insuffisants rénaux. *Pathol Biol (Paris)*. 1988; 36(5 Pt. 2): 728-30.
82. Gobernado M, García J, Santos M, Panadero J, Diosdado N. Renal insufficiency and fosfomycin. *Chemotherapy*. 1977; 23(Suppl. 1): 200-3. [Crossref]
83. Tobudic S, Matzneller P, Stoiser B, *et al.* Pharmacokinetics of intraperitoneal and intravenous fosfomycin in automated peritoneal dialysis patients without peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(7): 3992-5. [Crossref]
84. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, *et al.* Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in critically ill patients: A prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(2): 184-6. [Crossref]
85. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, *et al.* Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43(1): 52-9. [Crossref]
86. del Río A, Gasch O, Moreno A, *et al.* Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(8): 1105-12. [Crossref]
87. Pujol M, Miro JM, Shaw E, *et al.* LB3. Daptomycin plus fosfomycin vs. daptomycin monotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: A multicenter, randomized, clinical trial. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(Suppl. 1): S760. [Crossref]
88. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34(6): 506-15. [Crossref]
89. Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, *et al.* High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64(3): 574-8. [Crossref]
90. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs*. 1997; 53(4): 637-56. [Crossref]
91. Bendirdjian JP, Morin JP, Foucher B, Fillastre JP. Effetto della fosfomicina sulla respirazione dei mitocondri renali di ratto. *Minerva Med*. 1978; 69(59): 4079-86.
92. Mayama T, Yokota M, Shimatani I, Ohyagi H. Analysis of oral fosfomycin calcium (Fosmicin) side-effects after marketing. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993; 31(2): 77–82.
93. Mirakhur A, Gallagher MJ, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Fosfomycin therapy for multiresistant Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2003; 2(1): 19-24. [Crossref]
94. Meissner A, Haag R, Rahmanzadeh R. Adjuvant fosfomycin medication in chronic osteomyelitis. *Infection*. 1989; 17(3): 146-51. [Crossref]
95. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 37(1): 82-3. [Crossref]